Faculté de Médecine

Conférence 7eme Année

Insuffisance Rénale Chronique
Diagnostic précoce, Etiologies, surveillance et Orientations thérapeutiques.

Greffe Rénale



Pr D. khemri
Service de Néphrologie CHU Mustapha

Faculté de Médecine d'Alger.Conférences internat 2015.2016

Faculté de Médecine Alger

Conférence Internat Médecine

Insuffisance rénale chronique

Diagnostic précoce, Etiologies, surveillance et Orientations thérapeutiques

Transplantation Rénale

Aspect Immunologique et Clinique

Pr D Khemri
Service de Néphrologie
CHU Mustapha

Insuffisance Rénale Chronique (IRC)

Généralités :

- **L'IRC : pathologie grave et croissante**

  Problème majeur de santé publique:

  ➔ Sur le plan individuel :Risques et contraintes

  ➔ Pour la collectivité :prévalence en ↑: 5%/an liée au diabète et l'HTA+++

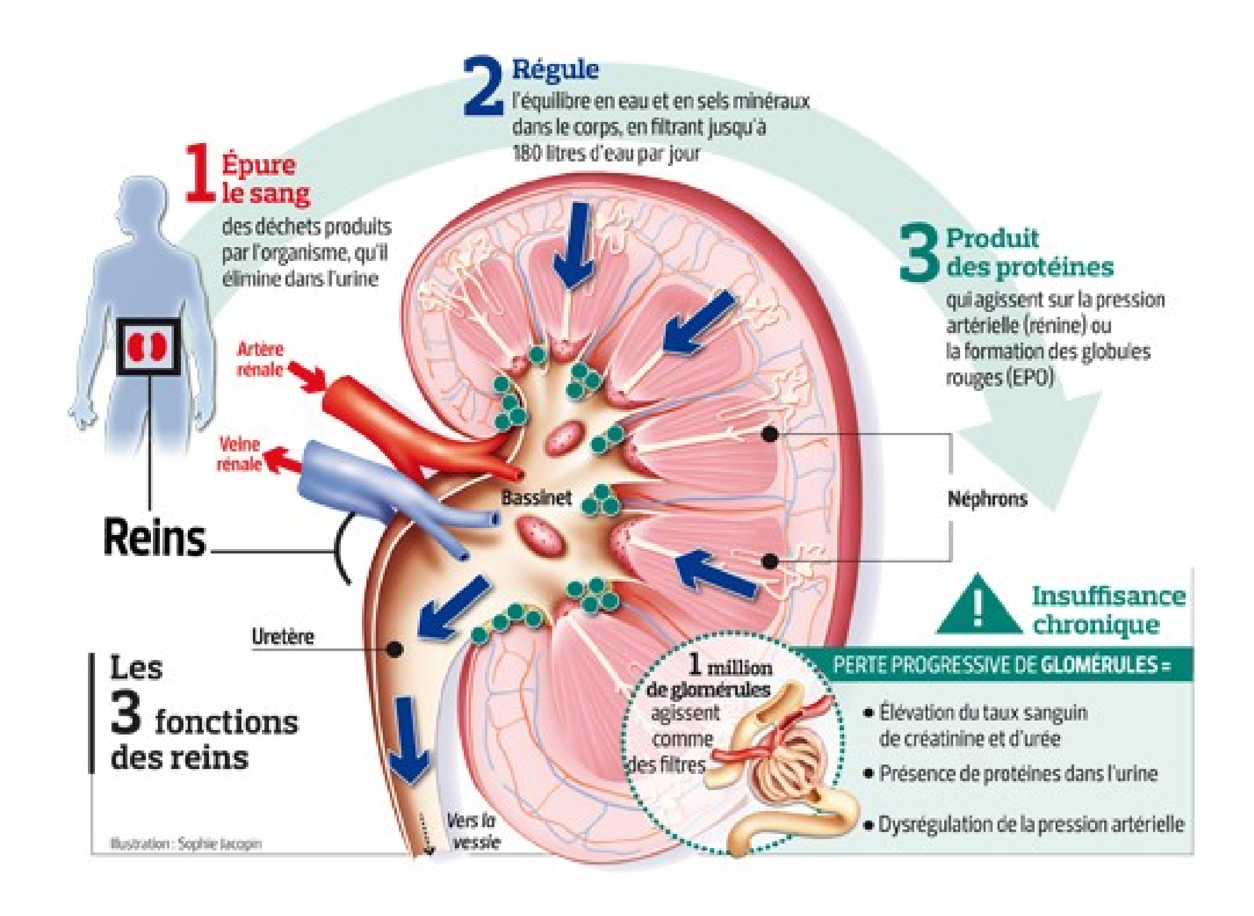
- **Cout financier et social en augmentation constante** : en raison du développement du Rein Artificiel (Dialyse).

  IRC Terminale / dialysés: plus de 20 000 patients en Algérie

  soit environ 3000 Nouveaux cas/an

  IRC non dialysée non estimée ++

Les Reins, Pivot de l'homéostasie



Les Reins, Pivot de l'homéostasie

Le rein assure 3 fonctions pour assurer l'homéostasie

1- FONCTION EXOCRINE

Contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique

- ❖ Eau et sodium
- ❖ Equilibre Acido – Basique
- ❖ Electrolytes (calcium, potassium, phosphate...)



Les Reins, Pivot de l’homéostasie

2-FONCTION ENDOCRINE

- Hématopoïèse (érythropoïétine)

- Contrôle de la pression artérielle

  -(axe **Rénine**-Angiotensine-Aldostérone)

- Métabolisme de la vitamine D, calcitriol

  (forme active de la vitamine D3 qui régit l’absorption du



Les Reins, Pivot de l'homéostasie

3- Epuration des déchets du métabolisme protidique:

- Urée
- Créatinine
- Acide urique
- Toxines urémiques

Insuffisance Rénale Chronique (IRC)

Définition de l'IRC

L'insuffisance rénale chronique se définit comme la perte irréversible des fonctions du rein.

Elle correspond à une destruction progressive et irrémédiable de la masse fonctionnelle rénale (néphrons).

Elle apparaît lorsqu'il ne reste plus qu'un tiers des néphrons d'origine en état de marche

Caractéristiques de l'IRC

:

1-Définie par atteinte rénale depuis ≥ 3 mois,

Des anomalies rénales structurelles ou fonctionnelles, ou par des marqueurs de l'atteinte rénale (biologiques, imagerie …)

2- **DFG < 60 ml/min/1,73 m2 depuis ≥ 3mois**

Diminution de la Clairance de la créatinine

➔augmentation corollaire de la créatinémie

➔conséquences: désordres biologiques et les complications organiques

Insuffisance Rénale Chronique (IRC)

Physiopathologie

I.R.C = réduction des fonctions rénales: permanente et Irréversible

Evolution naturelle de l'IRC : progressive et inéluctable

Au stade précoce : liée à des affections variées

➔Risque supplémentaire à prendre en considération afin d'éviter des complications sévères.

Au stade évolué ➔ l'IR impose prise en charge spécialisée

Au stade d'IRCT ➔ Traitement substitutif/EER),à ce stade seule la transplantation rénale offre une alternative

Insuffisance Rénale Chronique (IRC)
Physiopathologie

1-L'apparition de dépôts dans la matrice extracellulaire entraîne

- **la destruction progressive des glomérules** (glomérulosclérose), puis leur disparition (lésion en "pain à cacheter")
- **une fibrose interstitielle** conduisant à l'atrophie par perte de l'architecture rénale.

2- Deux mécanismes concourent à la perte des néphrons

- Lésion glomérulaire directe (atteinte primitive du glomérule) : lésion immunologique, - atteinte vasculaire intra- glomérulaire, - lésion de surcharge (diabète sucré, amylose).

- Lésion glomérulaire indirecte, au cours des atteintes de voisinage : - lésions artérielles; - néphropathies interstitielles chroniques.

Conséquences de L'IRC

A- Désordres Biologiques

1) Augmentation de la Créatinémie

2) Troubles Hématologiques

- Anémie (EPO, fer)
- Troubles de l'hémostase (plaquettes)



1-Anémie et IRC

Il s'agit d'une anémie Normo chrome Normocytaire

Par déficit de l'hormone de stimulation de l'érythropoièse, l'érythropoétine (EPO)

- L'EPO est synthétisée dans le parenchyme rénal ,son rôle est la stimulation de l'érythropoièse au niveau de la moelle osseuse.

- La destruction du parenchyme rénale entraine un déficit de fabrication à l'origine de l'anémie qui s'installe précocement au cour de l'IRC débutante

CONSEQUENCES DE L'IRC

2-L'érythropoïétine:

Agit sur la moelle osseuse pour la stimulation et la produire des globules rouges.

Son déficit constant au cours de l'insuffisance rénale chronique est la cause principale de l'anémie

Conséquences de L’IRC

3- Métaboliques

- Calcium(hypocalcémie, Hyperphosphorémie,
- Hyperparathyroïdie (PTH↑) (calcifications vasculaires)
- Fragilité osseuse

Conséquences de L'IRC

- Le calcitriol, forme active de la vitamine D, est produit par les reins. Un déficit de cette hormone, habituel au cours de l'insuffisance rénale chronique, est responsable d'une diminution de l'absorption du calcium par l'intestin ce qui entraîne une baisse du calcium sanguin(Hypocalcémie)

Conséquences de L'IRC

Pour compenser le déficit calcique, les glandes parathyroïdes vont sécréter davantage de parathormone (PTH) ➔ Hyperparathyroidie secondaire.

- La PTH mobilise le calcium à partir des os et peut être responsable de la fragilité osseuse (ostéodystrophie osseuse) et de la calcification des artères notamment l'aorte, les coronaires et les carotides.

Conséquences de L’IRC

4- Dénutrition

5- Dyslipidémie (TG)

6- Neurologiques

- Polynévrites sensitivo-motrices

7- Immunologiques

- Déficit immunitaire à l’origine des infections

8- Cutanées

- Prurit (sécheresse, allergie..)



Conséquences de L'IRC

B- Complication organiques

1- Cardiovasculaires



- HTA
- Hypertrophie VG
- Insuffisance cardiaque
- Artériosclérose (Coronaropathie, artérite des

membres inférieurs et des tronc supra aortiques)+++

=> Responsables de plus de 50% des décès

Evaluation de l'IRC

➢ **En pratique, estimation de la fonction rénale**

- Dosage de la créatininémie
- Estimation de la fonction rénale = DFG

=>Formule de Cockcroft et Gault :

- Intègre la créatininémie, l'âge, le poids et le sexe
- Prédit la clairance de la créatinine en valeur absolue (ml/min)

=> Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée :

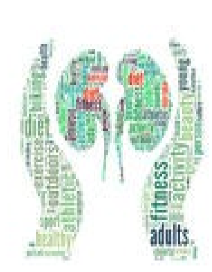
- intègre la créatininémie, l'âge, le sexe et l'origine ethnique
- **DFG rapporté à 1,73 m2 de surface corporelle=120ml/mn**

Comment estimer la fonction rénale

DFG indispensable à la prise en charge et le suivi:

⇒Créatininémie ,(MDRD, Cockcroft, Schwartz) suffisantes dans la majorité des cas

=> Cystatine C :en cas de dénutrition ou de pathologie chronique pour estimation de marqueurs glomérulair drogues néphrotoxiques,



Clairance de la créatinine

Formule de Cockcroft-Gault (C G):

- C G = (1,73/SC (m2)) x [(140-âge (années)) x poids(kg) x k]/PCr

Sc=surface corporelle en m2

k = 1,23 chez l'homme et1,04 chez la femme

PCr :créatinine plasmatique



Calcul de la clairance

MDRD: Modified diet in renal disease

- MDRD = k x (PCr/88,5)-1.154 x âge (années)-0.203 x 0,742

  (chez la femme) x 1,21 (chez les patients de couleur noire)

- avec k = 186 pour les méthodes non standardisées et

- k = 175 pour les méthodes traçables à la méthode et aux matériaux

-Méthode de référence :

- Sujet maigre dénutri ,-âgé >65ans-,obèse,

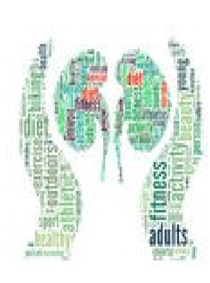
- Femme enceinte,- race noire



Clairance chez l' enfant

- **Formule de Schwartz**

Schwartz = Taille (cm) x 36,5 / Créatinine plasmatique



Classification ANAES/ KDOQI(2012)

DFG ml/mn/1.73m^2	Définition et stades ANAES	Définition et stade KDOQI
>60	Maladie rénale Stade 1	DFG>90 Maladie rénale avec DFG normale stade 1 DFG 60-89 Maladie rénale stade 2
30-59	IR Modérée Stade 2	Diminution modérée DFG Stade 3
15-29	IR Sévère Stade 3	Dimunition sévère DFG Stade 4
<15	IRCT Stade 4	Défaillance rénale Stade 5(dialyse)

ANAES: Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation de santé
KDOQI: kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Information et surveillance du patient en IRC

Bénéfices d'une prise en charge néphrologique précoce de l'insuffisance rénale chronique permet de Retarder l'IRC terminale

=> par des mesures préventives et un suivi impliquant le médecin traitant et le néphrologue



Circonstances de découverte d'une insuffisance rénale chronique

1- Chez un sujet apparemment indemne de toute maladie :

- ➔ **Découverte d'une hypertension artérielle** ou de la présence de sang ou d'albumine dans les urines, lors d'un examen à l'école ou à la médecine du travail .
- ➔ Chez un sujet atteint d'hypertension artérielle, de diabète ou de problèmes urinaires (par exemple une protéinurie, des hématuries ou des infections urinaires à répétition
- ➔ **Le diagnostic sera porté lors d'un bilan complémentaire.**

Le diagnostic d'insuffisance rénale chronique se fera à partir **du dosage sanguin de la créatinine et du calcul de la clairance de la créatinine en utilisant la formule de Cockcroft/MDRD**

Qu'est-ce qu'une maladie rénale chronique ?

2- Les signes au début :

Souvent aucun.

Parfois : Fatigue excessive à l'effort, un manque d'appétit, un besoin d'uriner plusieurs fois par nuit.

- une hypertension artérielle et/ou des œdèmes peuvent être présents.

2- Plus tardivement :

Signes révélateurs de la maladie :

- Une grande fatigue,
- Des troubles digestifs : perte d'appétit, dégoût pour les viandes, nausées, vomissements,
- Amaigrissement,
- Crampes, des impatiences dans les jambes surtout la nuit
- Démangeaisons parfois intenses...
- Troubles du sommeil.

complications de l'insuffisance rénale chronique

1- Risques de complications cardiaques :

- Crises d'angine de poitrine, parfois un infarctus du myocarde, (sujet fumeur),

2- Complications cérébrales : hémiplégie quelquefois,

3- Du fait de la moindre résistance de l'organisme le risque infectieux est plus important (hépatite B, hépatite C),

4- Hémorragies digestives en rapport avec une gastrite ou un ulcère gastrique, plus fréquents que chez le sujet normal,

5- Troubles des règles chez la femme,

6- Altération des fonctions sexuelles,

7-Enfin troubles psychologiques possible,

Evaluer le stade et la gravité de l'insuffisance rénale
Surveillance biologique

Les examens sanguins

1- La créatininémie à l'état normal, la créatinine est éliminée par le rein. Lors d'une insuffisance rénale, son élimination devient insuffisante, entraînant une élévation de son taux dans le sang.

2- Sodium : La natrémie est soit normale, soit abaissée, traduisant alors plutôt un excès d'eau dans les cellules qu'un manque de sel.

3- Potassium : La kaliémie reste longtemps normale mais peut être élevée

4- Phosphore : L'élévation de la phosphorémie, habituelle dès les premiers stades de la maladie, doit également être traitée.

5- Bicarbonates : (réserve alcaline) Ils peuvent être abaissés traduisant alors une acidose.

Evaluer le stade et la gravité de l'insuffisance rénale
Surveillance biologique

6-FNS : Diminution des globules rouges, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite témoignant d'une anémie

7- **Le dosage du fer,** Le fer qui intervient dans la fabrication des globules rouges est le plus souvent abaissé. Les dosages de la sidérémie et de la ferritine permettent d'évaluer la teneur du fer dans l'organisme.

8- Le bilan des protides, Une baisse de la protidémie associée à une baisse du taux d'albumine dans le sang traduit le plus souvent un mauvais état nutritionnel.

9- La protéine C réactive, reflet d'un état inflammatoire participe avec les anomalies lipidiques et l'élévation du phosphore aux risques de complications cardio vasculaires et à la majoration de l'anémie.

Evaluer le stade et la gravité de l'insuffisance rénale
Surveillance biologique

10- L'augmentation du cholestérol total , du LDL et baisse du HDL et l'élévation des triglycérides favorisent

- la formation d'athérome dans les artères du cœur, du cerveau et des membres à l'origine d'un IDM, d'une hémiplégie, d'une artérite.

11- L'excès d'acide urique (produit de dégradation de certaines protéines) est habituel.

12- L'azotémie (urée dans le sang) ,le terme d'urémie a été longtemps utilisé comme synonyme d'insuffisance rénale.

Evaluer le stade et la gravité de l'insuffisance rénale
Les examens urinaires

1- La protéinurie **("albuminurie")** Trouver des protéines dans les urines est anormal.

Le dosage de la protéinurie se fait sur les urines des 24 heures pour connaître la perte journaliere en protéines qui peut être importante et dépasser 3 g/24 heures.

2- L'examen cytobactériologique des urines recherche une infection urinaire qui pourra nécessiter une antibiothérapie.

La cyto-bactériologie urinaire peut révéler aussi la présence de sang (hématurie) dont il faudra rechercher la cause.

Enquête Etiologique de l'IRC

1-Bilan de départ

- ATCD personnels et familiaux
- Recherche de maladie héréditaire
- Notion de traitement pris au long cour : (AINS , Aminosides, Antalgiques)
- Recherche de signes urologiques+++
- Mesure de la PA
- Toucher rectal

Enquête Etiologique

2-Bilan Minimal

- Recherche de diabète
- Bandelette urinaire++
- Analyse du sédiment urinaire,ECBU
- Micro albuminurie (diabétique)
- Echo-doppler/ rénale: taille /Calcification Urologique obstructive
- Atteinte vasculaire

Les causes de la maladie rénale chronique

1-Néphropathies vasculaires

- Hypertension artérielle et insuffisance rénale Une insuffisance rénale chronique peut être la conséquence d'altérations des artères rénales qui sont le siège de dépôts athéromateux

a)- Rétrécissement athéromateux de l'artère rénale => ischémique rénale

b)- Néphroangiosclérose

Dans l'insuffisance rénale secondaire à une hypertension artérielle.

➔ les valeurs tensionnelles < 135/ 85 mm Hg et même moins s'il existe un retentissement rénal avec une protéinurie.

➔ La diminution de l'apport en sel dans l'alimentation est très souhaitable. L'arrêt du tabac est indispensable

Les causes de la maladie rénale chronique

2-Diabète sucré et insuffisance rénale

Actuellement le diabète est une des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale dans les pays développés.

- Sa fréquence aux USA est prés de 50 % des patients entrant en dialyse,

-En France elle concerne environ 25 % des dialysés,

-En Algérie il est la 2eme cause de l'IRC dialysé et on assiste chaque année à une progression croissante du nombre des diabétiques de 5% démarrant la dialyse.

Au total, si le diabète est dépisté précocement et traité correctement,

➔ Retarder les complications rénales, voire cardiaques et vasculaires.

Les causes de la maladie rénale chronique

3-La maladie polykystique rénale Maladie héréditaire

l'envahissement du tissu rénal normal par des kystes responsables de l'augmentation progressive de la taille des reins, Le foie et le pancréas peuvent être le siège de kystes.

-**Maladie héréditaire touchant les deux sexes**, La transmission diffère selon la forme **génétique dominant** ou récessif.

- Signes habituels douleur lombaire, La présence de sang dans les urines, l' HTA est fréquente et souvent précoce.

- **l'insuffisance rénale**, elle ne touche pas tous les patients porteurs d'une maladie poly kystique. **son apparition est tardive, le plus souvent vers la quarantaine**, son évolution vers **l'insuffisance rénale sévère** justifiant **la dialyse mettra plusieurs années .**
- **Le diagnostic de la maladie se fait par l'échographie des reins et par l'I.R.M**. qui visualisent les kystes et en évaluent leur taille, leur nombre et leurs localisations

Les causes de la maladie rénale chronique

4-Le syndrome d'Alport

- Maladie héréditaire caractérisée par des anomalies de la composition biochimique de la membrane basale du glomérule (collagène IV) entraînant un défaut de filtration.
- Fréquence 1/ 10 000.
- L'association de troubles auditifs, voire oculaires et d'insuffisance rénale surtout chez le garçon doit faire penser à cette maladie.
- La transmission est autosomique dominante lié au chromosome X qui est porteur de la mutation.

Les causes de la maladie rénale chronique

5-Néphropathies glomérulaires chroniques

Ces néphropathies sont de grandes causes d'IRC après le diabète et l'HTA

- Primitives, le mécanisme déclenchant étant le plus souvent immunologique ,
- Secondaire à une maladie générale comme le LED, le purpura rhumatoïde, l'amylose et d'autres causes plus rares comme une cirrhose voire le syndrome d'immunodépression humaine (Sida).

Les causes de la maladie rénale chronique

6-Néphrites interstitielles chroniques

- IRC peut être de cause urologique, médicamenteuse ou métabolique. :
- Les causes urologiques et pyélonéphrites
- Les causes médicamenteuses : aminosides, produits de contraste, AINS), analgésiques employés contre les douleurs, traité depuis de nombreuses années par du lithium.

- Les causes métaboliques : Acide urique, oxallose primitive

Les causes de la maladie rénale chronique

7- Rein et vieillissement:

- Passé 40 ans le rein diminue de taille et de volume. le nombre des néphrons fonctionnels diminue ;à 80 ans, perte prés de 40% de la fonction rénale.
- Causes aggravantes l'insuffisance rénale du vieillissement:
  - l a prescription de médicaments éliminés en partie ou en totalité par le rein entrainent une Néphrotoxicité…
  - l'HTA, le diabète de type 2, l'athérosclérose, les infections rénales secondaires à un obstacle sur le bas appareil urinaire(prostate)

Les causes de la maladie rénale chronique

8-Rôle du tabagisme:

Sa responsabilité dans l'athérome est certaine. - il accélère le vieillissement artériel rénal; - il favorise la constitution de lésions athéromateuses des artères rénales.

L’enfant insuffisant rénal chronique

9- Les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale chronique chez l'enfant

- Les maladies de l'appareil urinaire +++

- Les maladies héréditaires ++

- Les maladies acquises pendant l'enfance.

Prise en charge de l’IRC

Diagnostique précoce ➔intérêt:

Traitement **Néphroprotecteur**

=>Ralentir la progression par des mesures de prévention secondaires

=>Atténuer les conséquences (complications associées)

=>Eviter les erreurs pouvant précipiter l’évolution vers l’IRC.

Traitement l'IRC

1.Traitement conservateur

Stades 1, 2, 3,4

- Education et Mesures préventives

- Equilibre du Diabète

-Traitement de l'HTA (néphroprotection)

- Correction de l'anémie (EPO+++)

-Correction de Dyslipidémie

- Equilibre ionique (Na, Ca, Ph..)

➔ **BUT: Retarder le traitement de suppléance**



Traitement de l'IRC

2.Traitements de suppléance (stade 5)

- Clairance créatinine < 15 ml/mn
- **Etat clinique à conserver**

➔ Information sur les techniques d'épuration

➔ Fistule artério-veineuse(FAV)

➔ KT de dialyse péritonéale

- **Préparation à la greffe rénale**



Traitement de l'IRCT

Techniques d'Epuration extra rénale

- Hémodialyse
  - 3 X 4 heures par semaine
- Dialyse péritonéale
  - Quotidienne à domicile
- Transplantation
  - Immunosuppression
- CONTRAINTES+++



Epuration Extra Rénal Hémodialyse/Dialyse Péritonéale

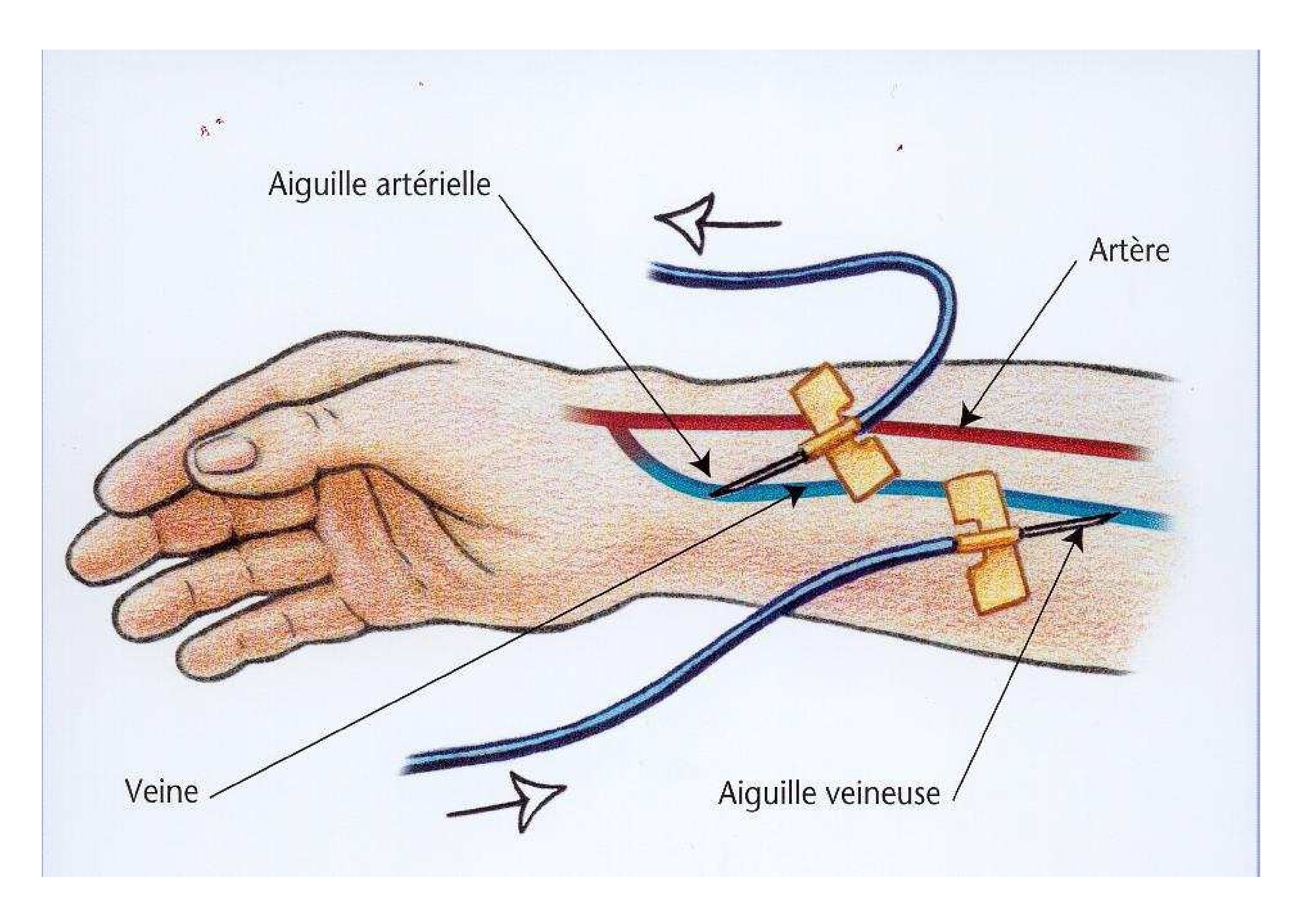
Hémodialyse

- **Traitement lourd++**

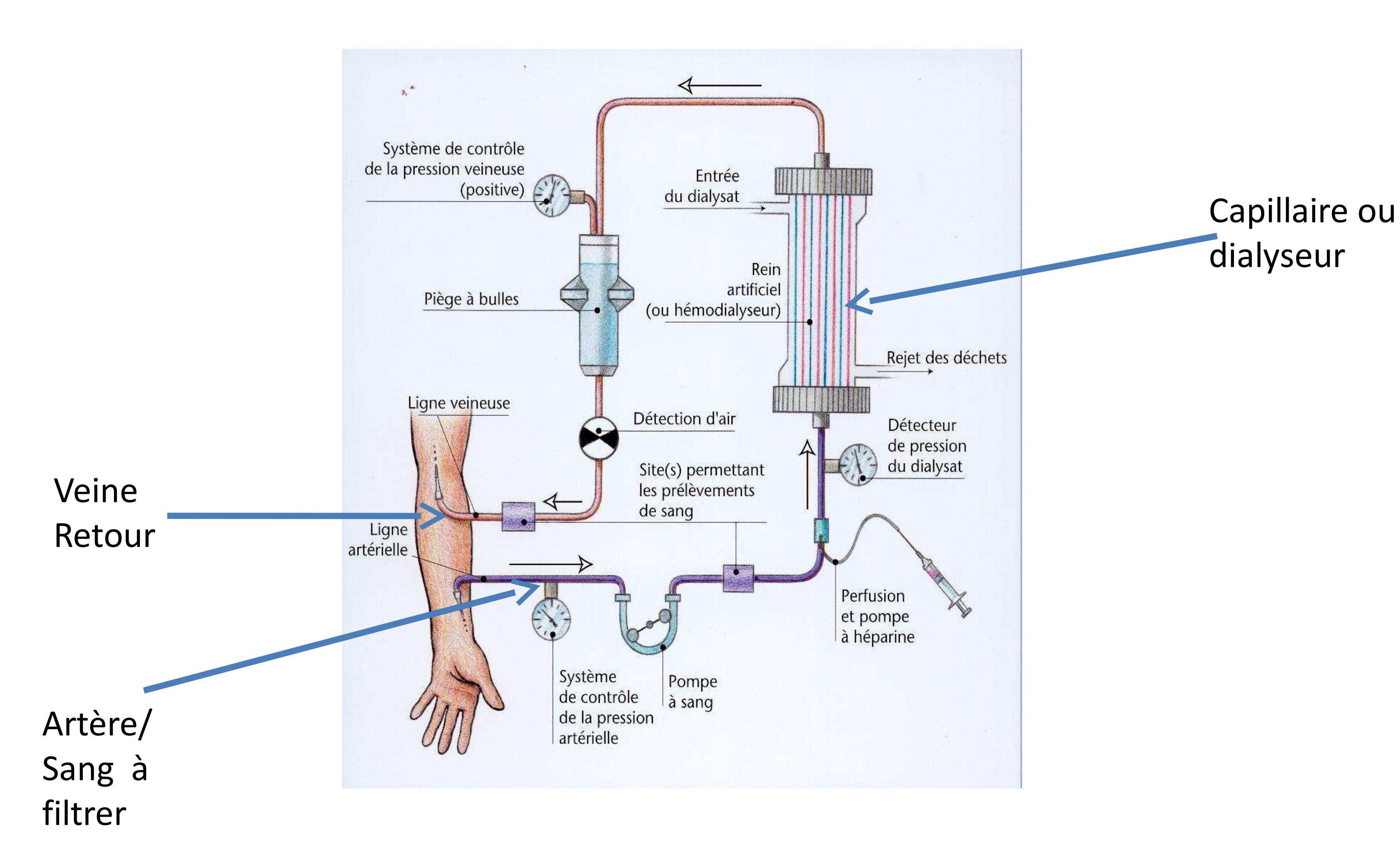
- Tolérance des séances souvent mauvaise: (hypo TA, hypoglycémie, nausées, crampes, troubles du rythme..)
- Asthénie post dialyse++
- Problèmes de l'abord vasculaire fistule artério veineuse(FAV)
(saignements, hématomes, thromboses)
- Tolérance psychologique: (acceptation±,dépression, troubles de l'humeur..)



Abord vasculaire à HD



Hémodialyse



Dialyse péritonéale

- **Contraintes**
  - Capacité d'autonomie physique et intellectuelle
  - Exigence technique du domicile (hygiène++,place..)
  - Pluriquotidien

- **CI**: obésité, grosse chirurgie digestive,
  -Insuffisance respiratoire



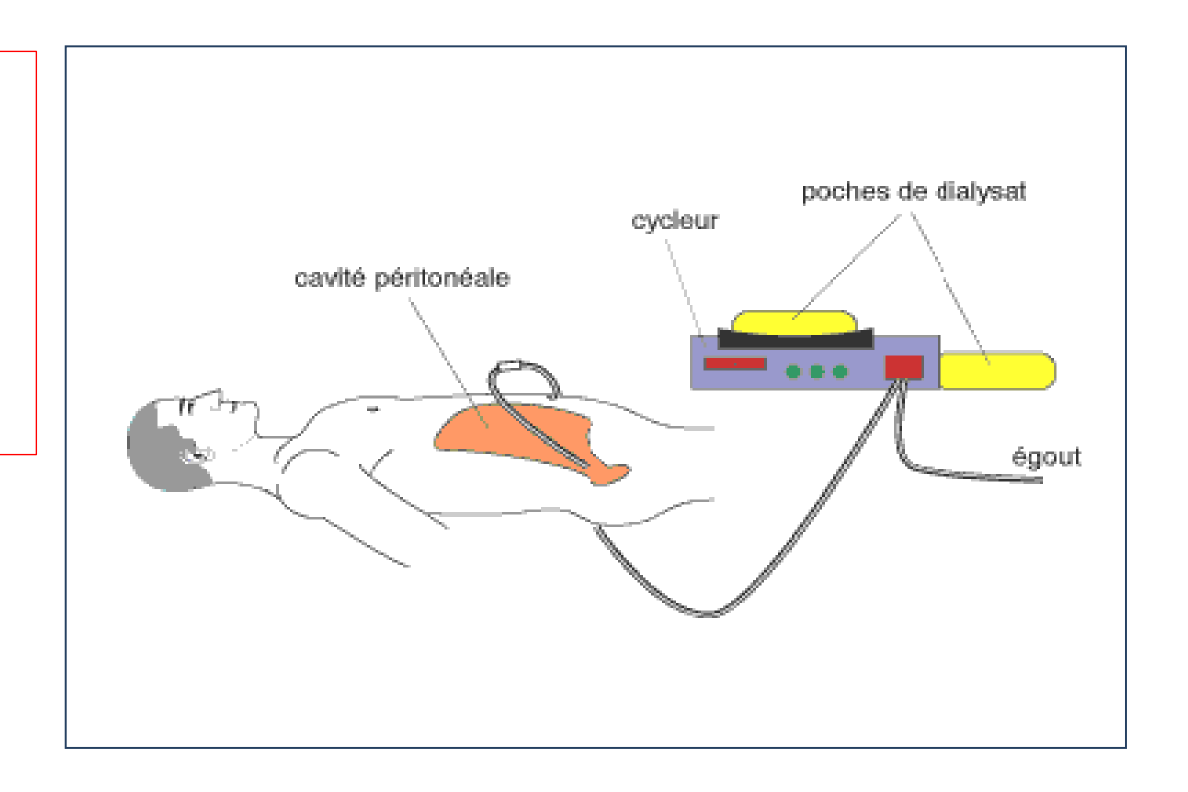
Dialyse péritonéale (DP)

DP : technique utilisant le péritoine comme membrane d'échange entre le sang chargé de déchets et un liquide stérile introduit de façon répétitive dans l'abdomen.
Plusieurs échanges/j
-le jour = technique dite par sachets (DPCA

DPCA

Dialyse Péritonéale

Technique d'échange dite
- par cycleur, la nuit (DPCC).



Préserver les reins



Prévention de la maladie rénale et de l'IRC

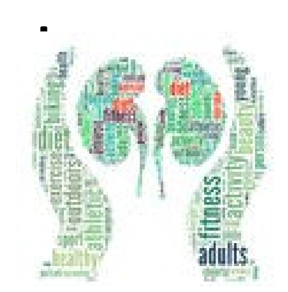
1-Prévention primaire

⇒Eviter une néphropathie compliquant une maladie génale

⇒Prévention du diabète de type II

⇒Maladies vasculaires(nutrition /tabac)

⇒Améliorer l'efficacité du trt de l'HTA et Diabète de type 2



Prévention de la maladie rénale et de l'IRC

2-Prévention Secondaire

=>Ralentir l'aggravation d'une IRC débutante

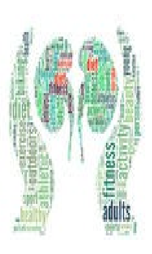
- Incitation des laboratoires privés et Publics à indiquer la valeur de la clairance par le Cockcroft et Gault.
- Standardisation de la créatinémie(métho enzymatique)

Prévention de la maladie rénale et de l'IRC

3-le sujet à risque:

Facteurs de risque du vieillissement vasculaire

- HTA/Tabagisme
- Diabète type 1 et 2/Dyslipidémie
- Hyper uricémie(risque vasculaire, néphrite interstitielle)
- Déshydratation (IEC/ARAII)diurétiques
- Sujet Agé
- Produits de contraste à l'iode



Prévention de la maladie rénale et de l'IRC

4-IRC évitables:

- Pyélonéphrite chronique: Antibiothérapie +++

- Néphrite interstitielles chronique à la
 phénacetine: Arrêt des drogues concernées

- Glomérulonéphrites chroniques post streptococciques :guérison rapide de l'angine

- IRC secondaire aux Uropathie obstructives (lithia en particulier):traitement approprié



Conclusion

Insuffisance rénale chronique:

Maladie rénale:

-Optimisation de la prise en charge de la maladie causale

=> Eviter l'IRC débutante

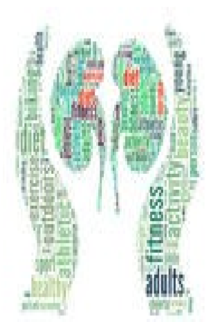
- IRC modérée :

Mesures de néphroprotection, diététique, médicaments non néphrotoxiques

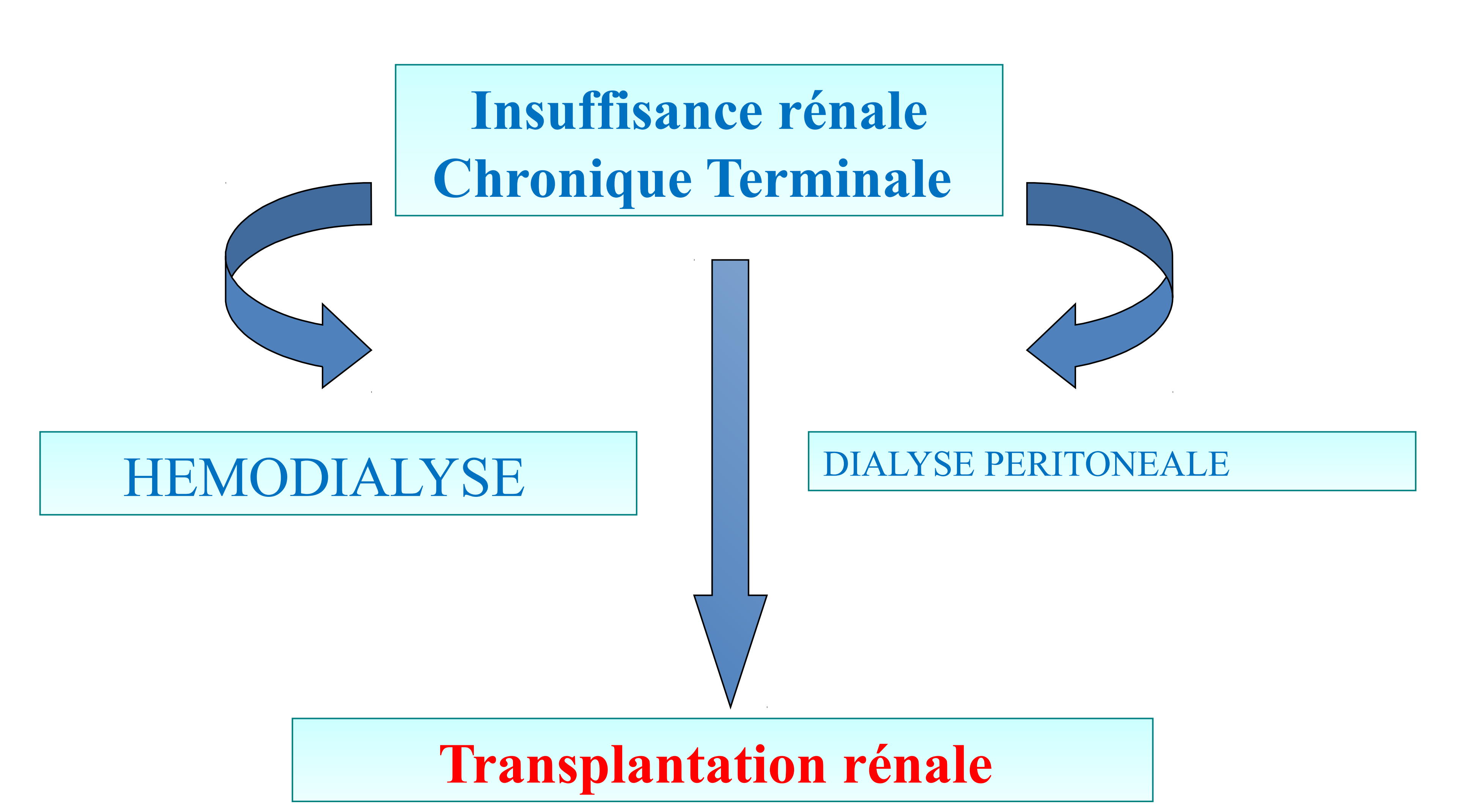
- IRC avancée/IRCT:

Recommandations préparant le patient à un début de dialyse dans de bonne conditions physiques ,morales et sociales.

➔Prévention de l'IRC : travail de dépistage et de prévention reste à faire par tous.



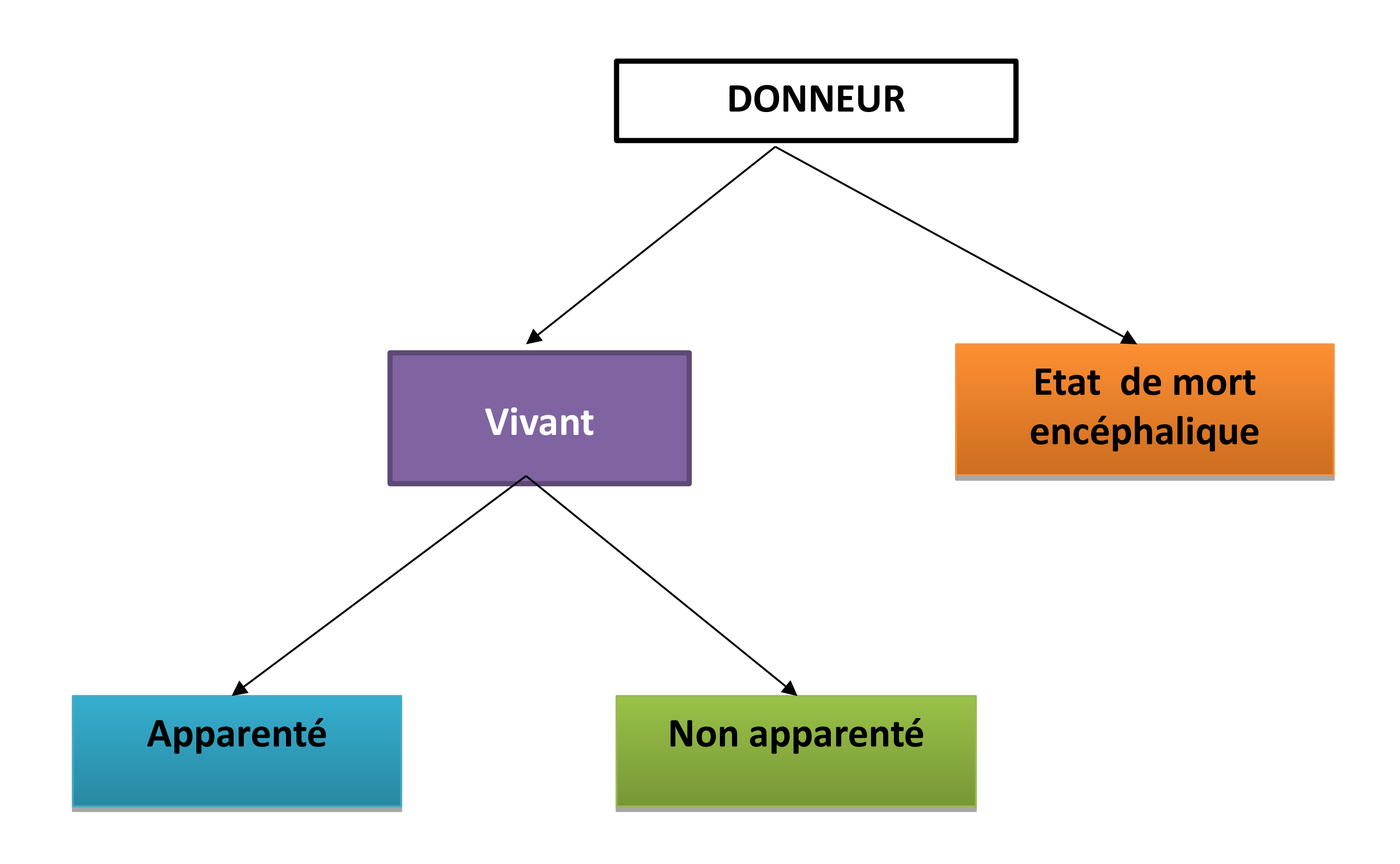
Transplantation ou Greffe Rénale


Insuffisance rénale
Chronique Terminale
HEMODIALYSE
DIALYSE PERITONEALE
Transplantation rénale

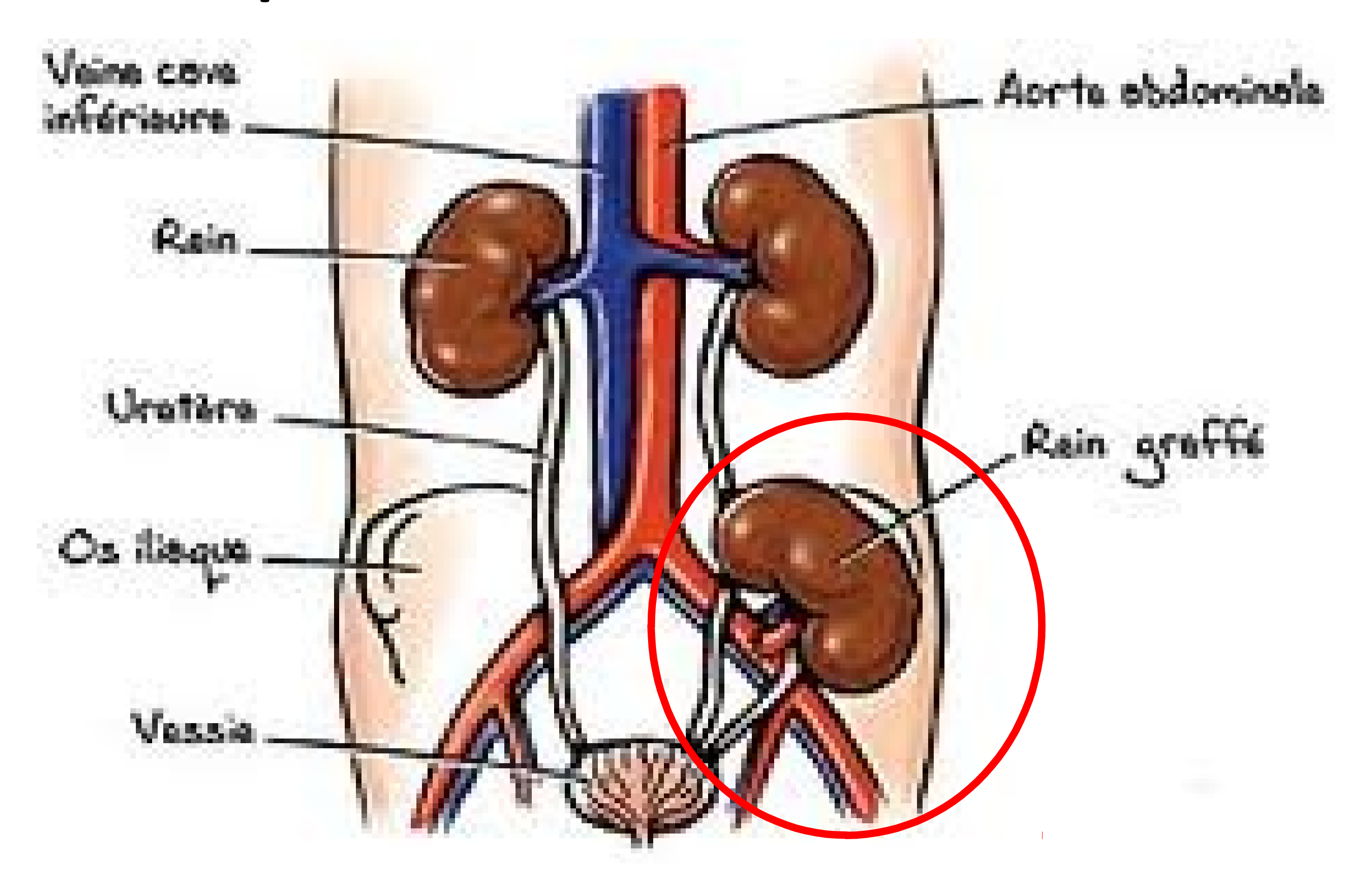
La transplantation Rénale

Elle consiste à mettre en place chez un receveur insuffisant rénal un rein provenant le plus souvent d’un donneur en état de mort cérébrale ou d’un donneur vivant apparenté

Les différents types de donneur



Transplantation Rénale



Greffe rénale précoce

- Elle permet un meilleur taux de filtration glomérulaire

- Préserver l'intégrité musculo-squelettique

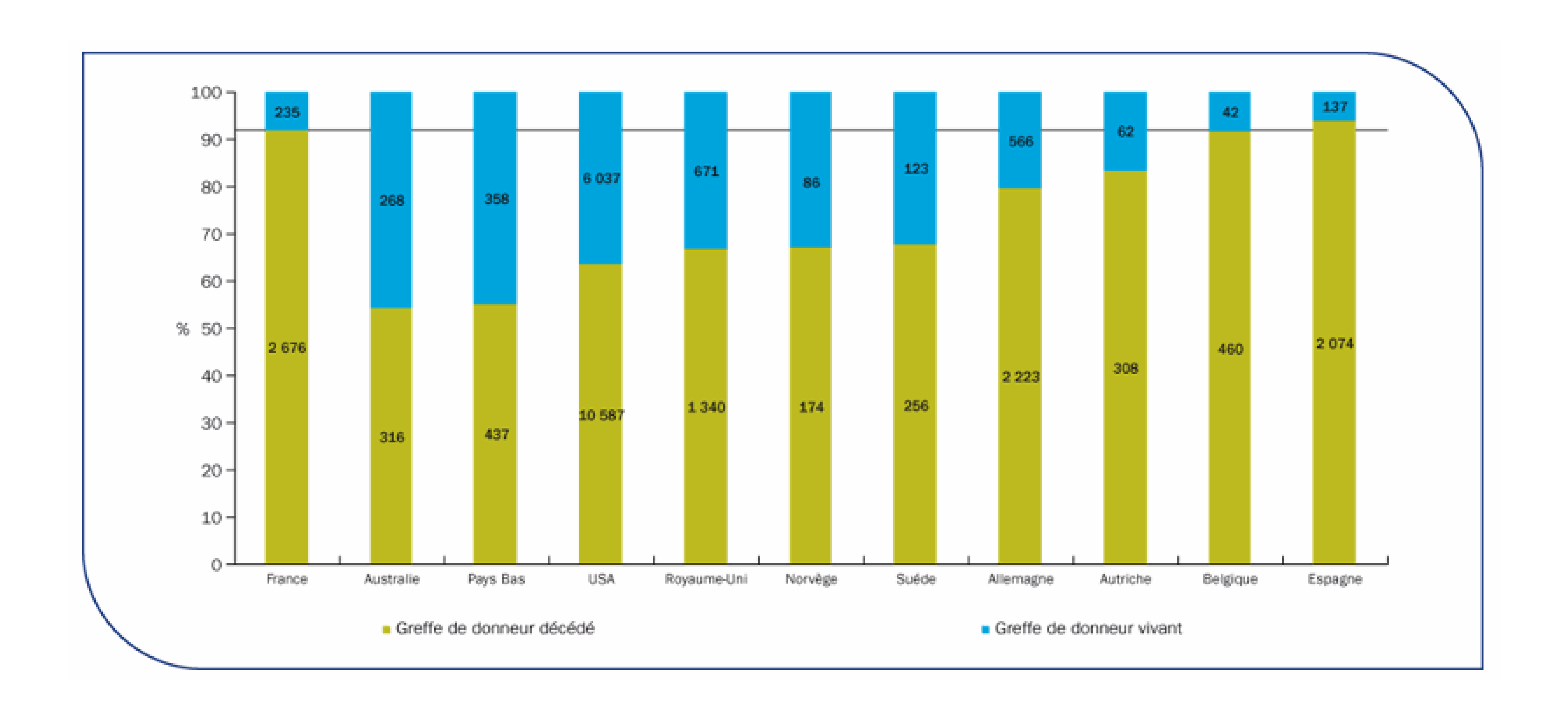
- Réduire les facteurs de risques cardio vasculaires
- Améliorer la longétivité du patient et du greffon,

l'European **Society for Organ Transplantation et de l'American Society of Transplantation nov 2011.**

Greffe rénale

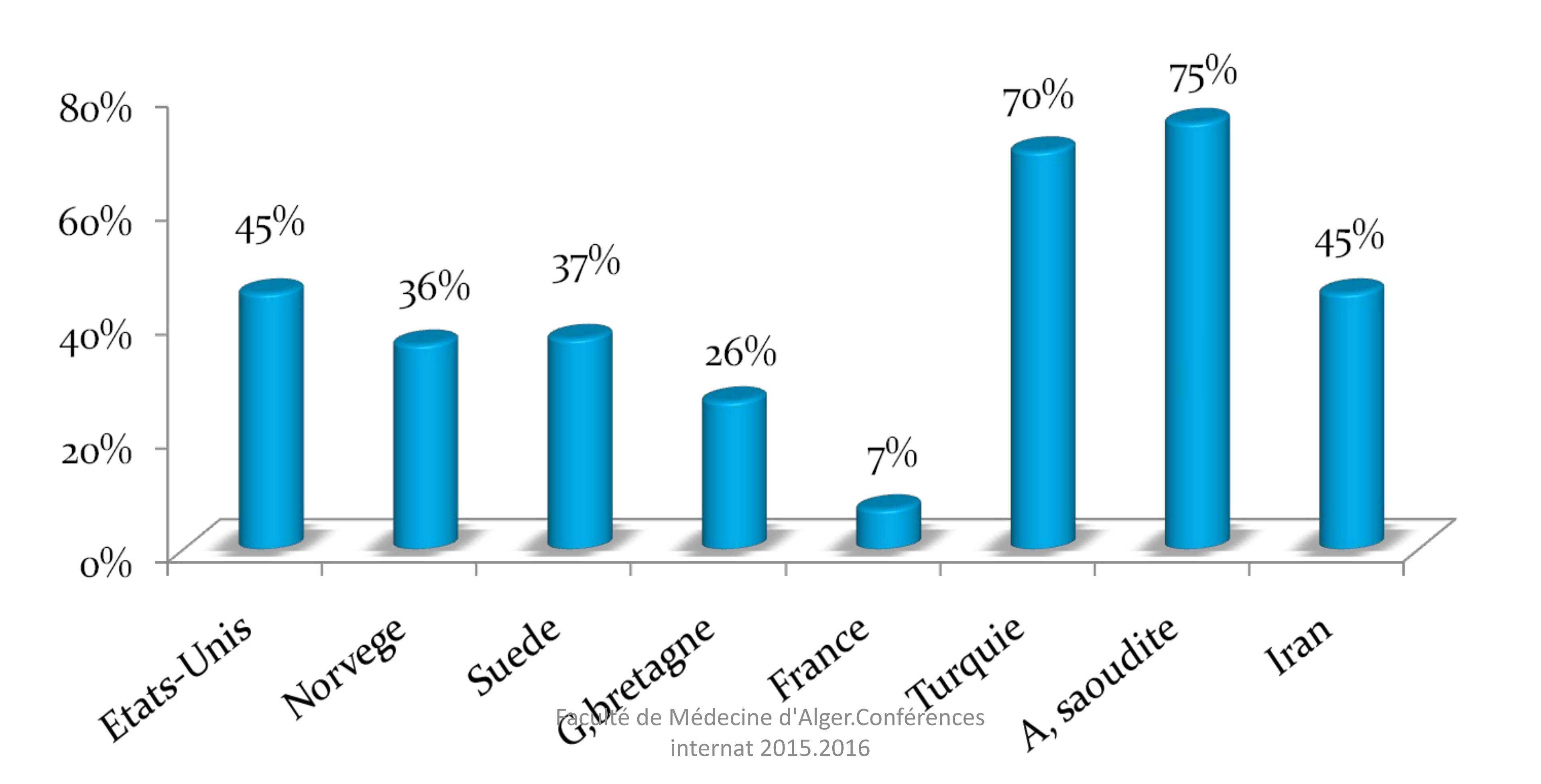


La Greffe Rénale dans le monde



Rapport ABM(France 2009)

Greffe rénale DV dans le Monde



La greffe Rénale , Motivations

- **Amélioration de la Qualité de vie**
- **Augmentation de l’espérance de vie**
- **Diminution du coût par rapport à la dialyse**

Aspect immunologique de la greffe rénale

L'allogreffe rénale : affectée par une réaction de rejet qui mène à la perte de fonction de l'organe transplanté

- Rejet :
  - Obstacle majeur à la TR d'organe
  - Rejet Cellulaire : production de CTL.
  - Rejet Humoral: production d'Ac du receveur
  - Vis-à-vis des Ag HLA exprimés par les cellules du greffon
- Le risque de rejet va dépendre:
  - du degré de compatibilité HLA DR entre le D / R
  - de la présence d'Ac anti HLA du receveur
- Autres antigènes impliqués dans le rejet

Aspect immunologique de la greffe rénale

→ **Ag du système érythrocytaire ABO**

Exprimés sur les cellules endothéliales du greffon rénal → Rejet hyper-aigu.

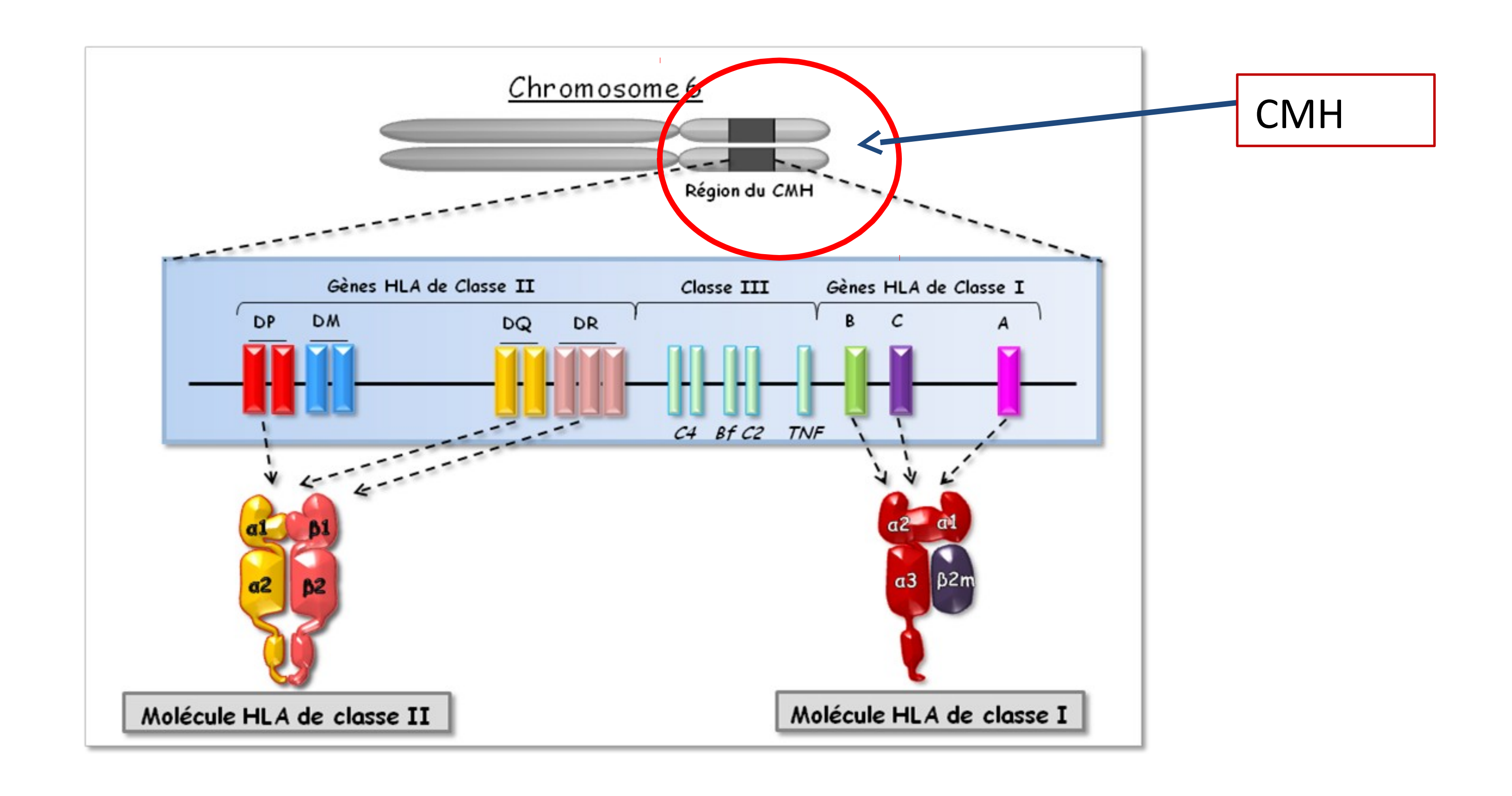
D'où

la Compatibilité ou identité ABO est impérative en transplantation d'organe

Bases immunologiques de la transplantation rénale

- L' Histocompatibilité: est ensemble de gènes codant pour les Ag du Complexe Majeur Histocompatibilité(CMH)situés sur le bras court du Chromosome 6.

CMH /Chromosome 6



Complexe Majeur Histocompatibilité-(CMH)

CMH est découvert par Jean Dausset (français)=prix Nobel 1958.

HLA =produit génétique issu de chaque chromosomique parental et donc deux Haplo types. Il existent 2 classes d'Ag HLA:

1-Ag HLA de classe I:

HLA A , HLA B :les principaux Ag du système HLA

- Locus HLA C est moins important et moins immunogène.

- **Ils sont exprimés sur toutes les cellules nucléées de l'organisme. Ils sont la cible de lymphocytotoxicité des Lymphocytes T.**

Complexe Majeur Histocompatibilité-(CMH)

2-Ag HLA de classe II

HLA D :subdivisés en trois sous groupes :

-HLA Dp, HLA Dq, HLA Dr ,exprimés sur les cellules

immunologiquement compétentes :

Macrophage ,Monocytes,Lymphocytes T,cellules dendritiques)

les Ag exprimés par les cellules du greffon

Trois groupes d'Ag exprimés à la surface des membranes cellulaires .

-**Les Ag majeurs** de transplantation ou Ag du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), sont des Ag, polymorphes et immunogènes. Ils sont responsables de rejets rapides, à la fois cellulaires et/ou humoraux.

les Ag exprimés par les cellules du greffon

-**D'autres Ag polymorphes** exprimés par les cellules endothéliales vasculaires (Ag VEC) et monocytes, peuvent être la cible des anticorps, le plus souvent, induits par la greffe.

-**Les allo -Ag dits mineurs** d'histocompatibilité interviennent même en cas d'identité pour les Ag du CMH, peu immunogènes, ils sont capables d'induire un rejet de type cellulaire.

Ag des groupes Sanguins

- S**ystème Érythrocytaire ABO**, sont de puissant Ag de Transplantation. Ag sont présents sur les GR et sur les cellules endothéliales.
- D'autres systèmes Antigéniques Kell(K);Dufy (Fy),n'ont pas d'Ac dans le sérum contre le système Érythrocytaire.
- Ag Mineurs :Ag exprimés par les Cellules endothéliales vasculaires et Monocytes du donneur. (Syst. VEC)

Immunologie de greffe / Receveur

Immunologie

- Groupe sanguin phénotype :
- Compatibilité ds le Gpe A,B,O
- Donneur O ==> universel / TRS)
- Typage HLA - A, B (classe I et II)

  identique ou semi identique

Immunologie de greffe / Receveur

Immunologie (suite)

- Recherche d'AC cytotoxique (Antilymphocyte T et B) post- transfusion (J14, J21, J30).
- Test de lymphocytotoxité : recherche de l'immunisation anti HLA (Après transfusion, Grossesse, Vaccination)

Immunologie de greffe / Receveur

<u>Immunologie</u> (suite)

- Cross Match doit être négatif avant la TR
- Cross match = réaction des lymphocytes T et B du donneur avec le(s) sérum(s) du receveur.

Bilan pré-greffe rénale / receveur

<u>Connaître le Profil sérologique</u> :

- Vaccination contre l'HVB :Ag Hbs/AcHbs
- Sérologies :

- HVC	- HIV	- CMV
- EBV	- Herpes virus	- Toxoplasmose

- Syphilis (TPHA / VDRL)

Bilan pré-greffe rénale / receveur

Virologie : CAT (suite)

CMV

D^+/R^- ==> TRT prophylactique systématique (Valgancyclovir (Cymévan)04 mois)

D^+/R^+ ==> TRT Prophylactique suivant centre (Aciclovir ou Cymévan / 04 mois).

Herpes virus

HVS (+) ==> TRT prophylactique par Aciclovir pendant les 4 1ers mois de la TR

Bilan pré-greffe rénale / receveur

Virologie : CAT (suite)

EBV :

- AC anti VCA ➔ s'abstenir de faire la greffe si présence d'infection évolutive.

HIV :

- HIV^{+} ➔ Contre indication à la greffe rénale

Recherche d’un Donneur

Le donneur vivant : père, mère, frères, sœurs essentiellement.

Actuellement une personne non apparentée mais ayant un “lien affectif et stable” avec le malade (conjoint) peut être autorisée à donner un de ses reins.

Comme le greffon rénal peut provenir d’un donneur non apparenté un sujet en état de mort cérébrale.

Bilan pré-greffe rénale / Donneur

- Contre indications au prélèvement sur un donneur:
- Diabète - HTA- maladie cardio- vasculaire- cancer.
- Consentement doit être fait par écrit.
- Bilan médical doit être normal.
  - TA : normale à plusieurs contrôles (MAPA)

  - Bilan rénal doit être normal

    - Absence de protéinurie

    - Absence d 'hématurie micro/macro.

    - Absence de dysurie et/ou infect. U. récidivente.

    - Clearance ≥ 80 ml/mn confirmée

Bilan pré-greffe rénale / Donneur

- Bilan virologique : tout à fait normal.

  - Absence de portage de virus HVC- HIV - HVB - CMV - Herpes

  (infections anciennes)

- Bilan immunologique : parfaitement compatible (ABO – HLA) avec le

receveur.

Bilan pré-greffe rénale / Donneur

Echographie rénale :

Taillе et structure normales, sans anomalie morphologique des 2 reins.

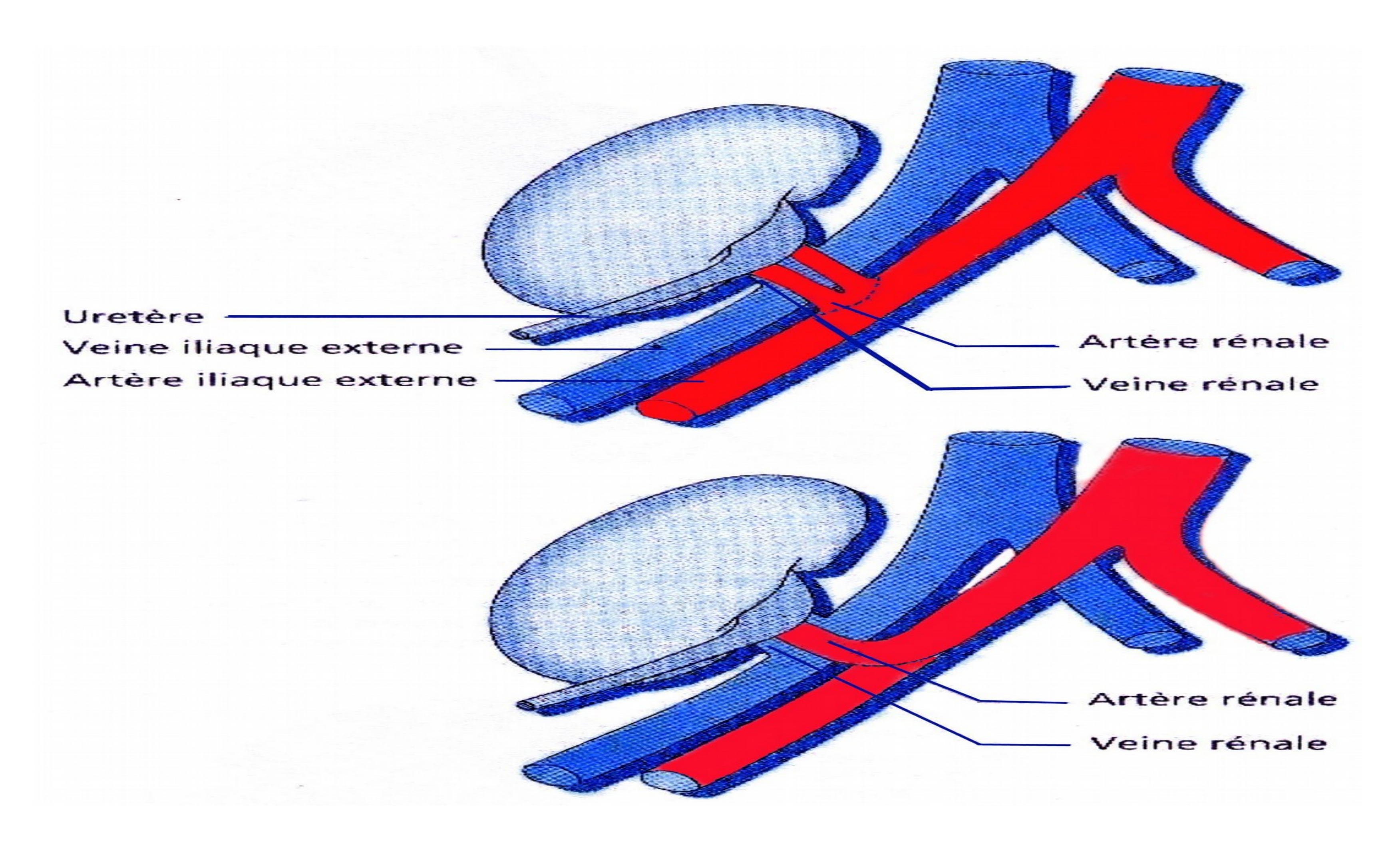
Angioscanner Rénale suivi du temps Urologique:

sera faite systématiquement pour déterminer le nombre d'artères et/ou des collatérales de chaque coté, éliminer les cas avec difficultés chirurgicales.

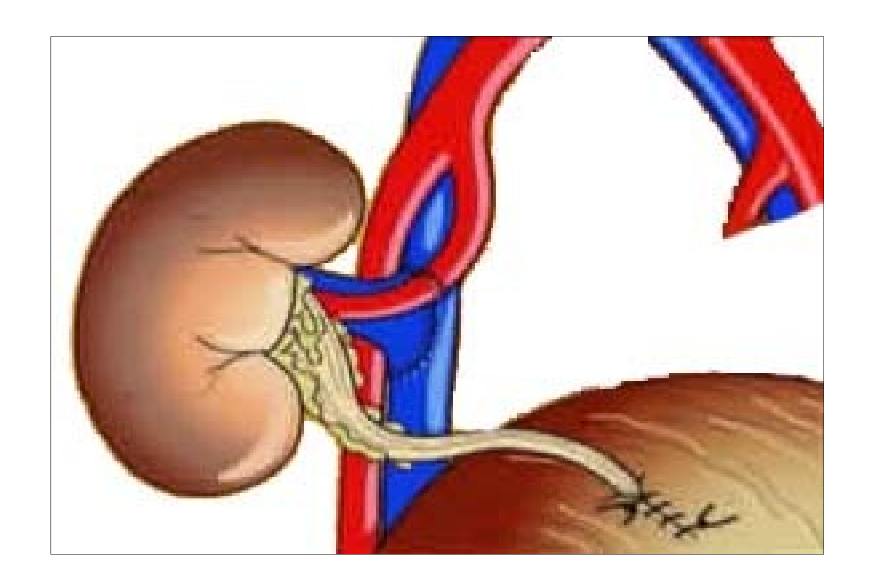
L’intervention chirurgicale

Un seul rein suffit à redonner une fonction rénale normale. Le greffon sera placé dans la fosse iliaque, vos reins propres étant le plus souvent conservés. L’intervention dure deux à trois heures et vous resterez hospitalisé en moyenne trois à quatre semaines.

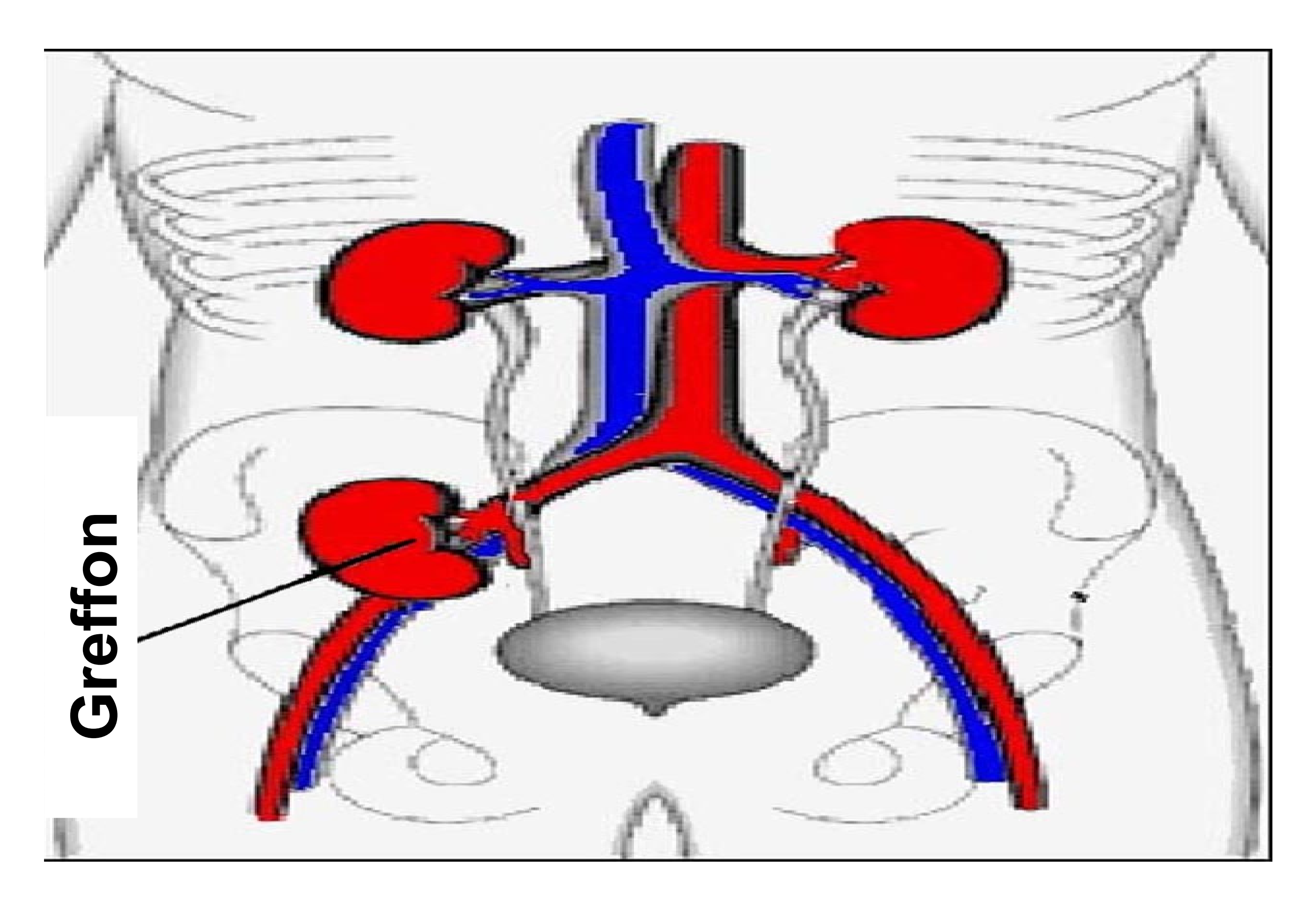
Anastomoses vasculaires



Anastomoses Urétérales



Montage rénal



TRT Immunosuppresseur/IMSP

- Le traitement Immunosuppresseur (IMSP) indispensable tout au long de la vie de la greffe comporte l'association de plusieurs médicaments.

- Les protocoles d'IMS varient en fonction de l'état immunologique du receveur et l'éventualité d'épisodes de rejet aigu.

- La tolérance immunologique reste le but ultime, les IMSP recherchent la meilleure adaptation possible du greffon à son hote.

- Les IMSP utilisés actuellement en TR d'organe sont soit des agents pharmacologiques, soit des agents biologiques.

Immunosuppresseurs(MSP)

Agents biologiques:

- Les SAL polyclonaux Sérum anti lymphocytaire(anti Thymocytes)
- Les anti CD25 Ac monoclonaux Basiluximab(Simulect)

Agents pharmacologiques:

- Les Corticoides (prednisolone/Méthyl prednisolone
- L'Azathioprine(Imurel)
- Le Mycophénolate Mofétil Cellcept)
- La Ciclosporine(Néoral)
- Le Tacrolimus(Prograf)
- La Rapamycine(Sirolimus)

Immunosuppresseurs

Sont des médicaments utilisés pour la prévention et le traitement du rejet.

Ils sont prescrits sous forme de protocoles immunosuppresseurs comprenant 2 à 3 produits différents et selon leur mode d'action au niveau de la cascade de la réaction immunologique du rejet de greffe.

Suites de la greffe

En général, la reprise de la diurèse est quasi immédiate mais peut parfois nécessiter quelques jours.

Hormis dans le cas des vrais jumeaux, donneur et receveur n'ont jamais des caractéristiques tissulaires identiques.

Il en résulte une réaction de rejet de l'organisme contre l'organe étranger.

Cela impose, pour la prévenir, un traitement immunosuppresseur sous forme de protocole à vie.

le risque de ces produits est de favoriser les infections ou certains cancers.

Au total, tout malade greffé doit avoir un suivi médical régulier et ne jamais interrompre le traitement.

Complications

1-Immunologiques : Rejet de greffe

a) Rejet Hyper aigu

- Réaction immédiate
- Ac formés avant la greffe
- Pas traitement pour ce type de rejet
- Prévention:
  - Recherche Ac anti HLA avant la greffe
  - Cross match+++

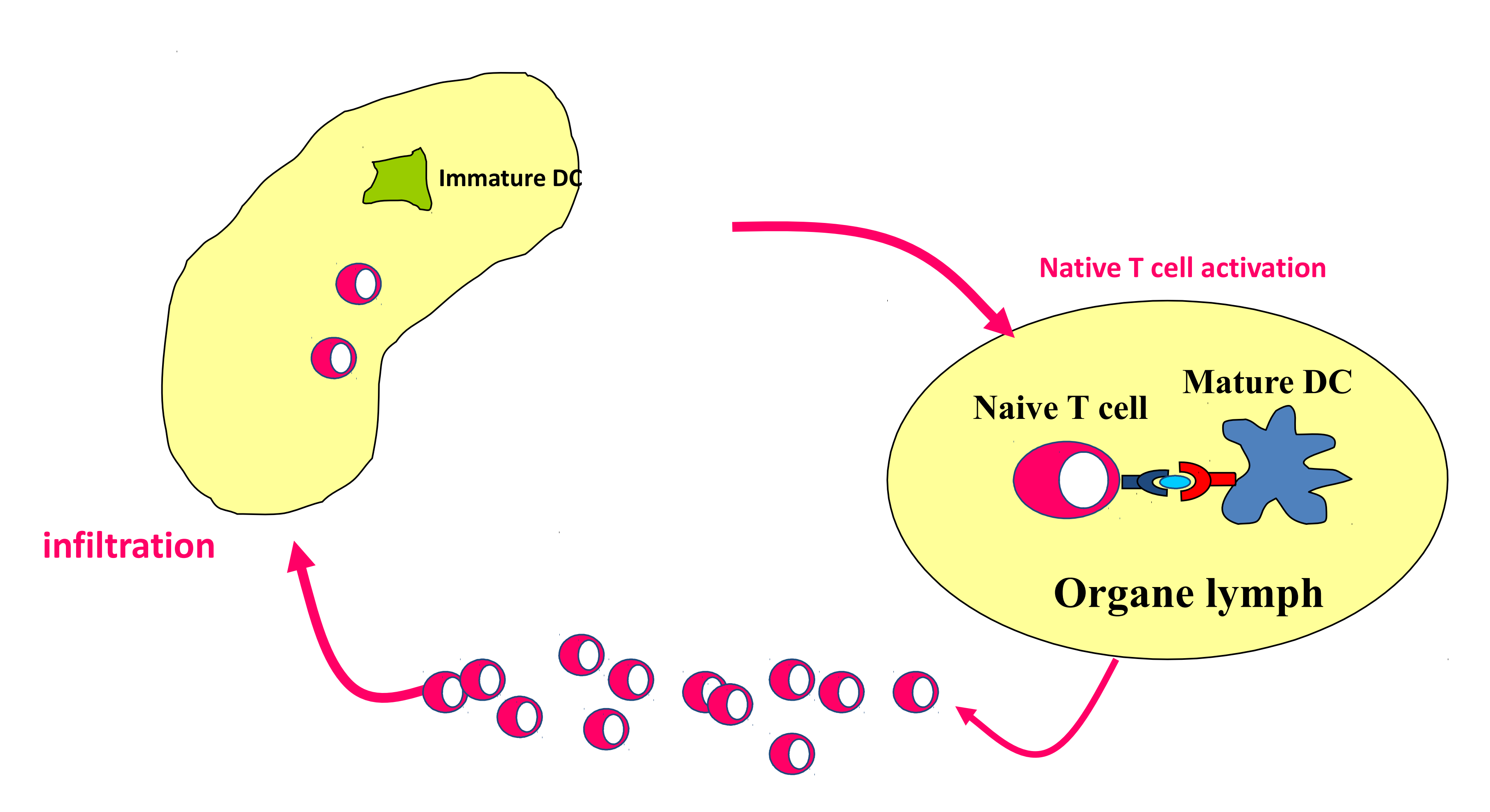
Complications Rejet Aigu Cellulaire

b) Rejet Aigu Cellulaire

-Surtout durant 3 premiers mois post transplantation

-Le plus souvent traitable

-Séquelles possibles



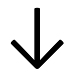
Rejet Aigu Cellulaire

-Surtout durant 3 premiers mois post transplantation
-Le plus souvent traitable
-Séquelles possibles

Rejet aigu :clinique

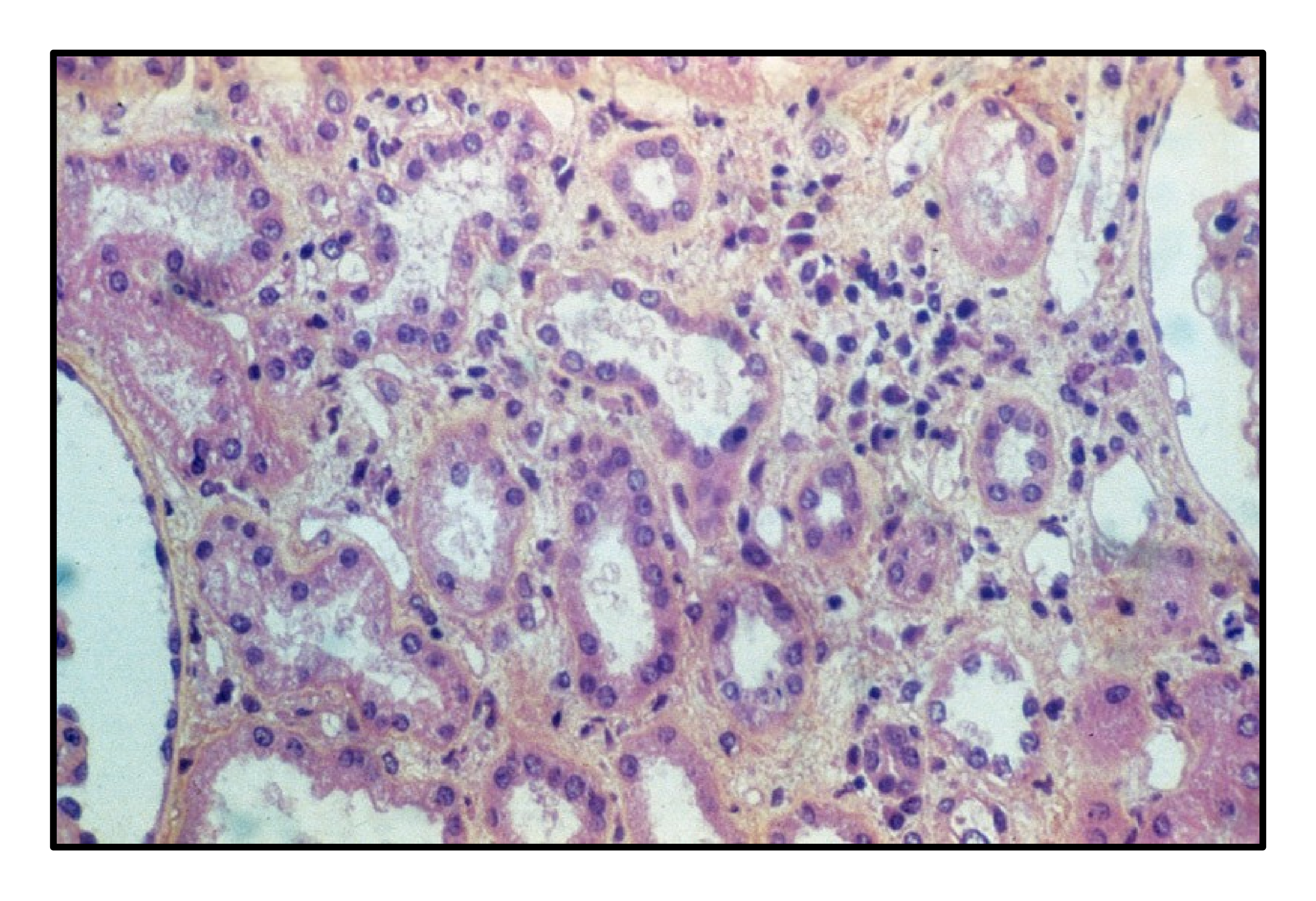
Survient > 6ème jour
Deux type: Cellulaire , Humoral

Reconnaissance par lymph. T du receveur des Ag allogéniques du donneur



Lymph.T s'activent, prolifèrent et envahissent le greffon

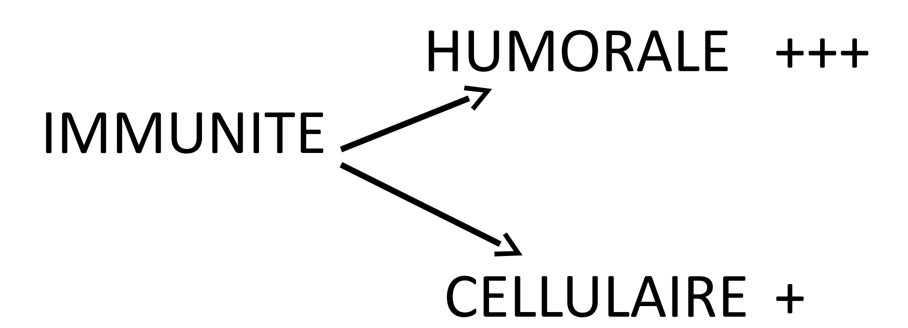
Rejet Aigu d’allogreffe



Rejet chronique

c) Rejet chronique

-Installation insidieuse, parfois à très long terme
-Pas de traitement curatif
-Souvent progressif --> perte du greffon



Rejet chronique
clinique

Évolution lente , indolente, détérioration de la fonction rénale

-protéinurie non sélective ,parfois syndrome néphrotique ,HTA sévère.

Il survient:

-Suite à des épisodes de rejet aigus des 3 premiers mois non contrôlés par l'mmunossupression,

-parfois chez un sujet ayant une fonction rénale normale pendant les premiers semestres post -transplantation ,apparaît une protéinurie modérée ,une HTA, et une élévation de la créatinine;

=>>IRC qq. mois à plus. Années

Rejet chronique :clinique

L'examen clinique du patient est normal,

L'écho rénale :aucune image significative, doppler IR>0,70

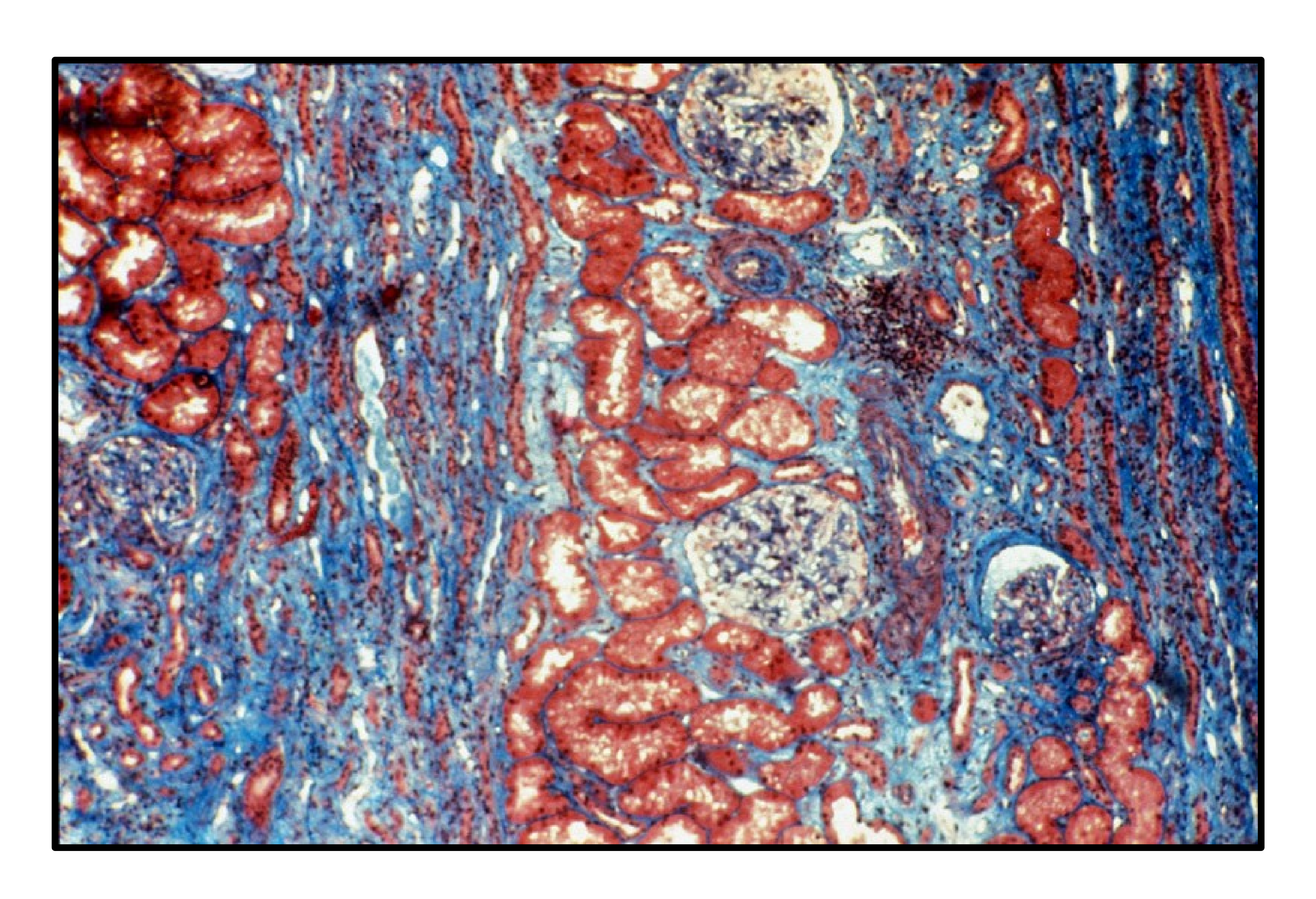
-PBR: -artériopathie du transplant (art de gros et moyen calibre)

>>fibrose cicatricielle ,oblitération de la lumière vasculaire

-glomérules: glomérulopathie chronique du transplant, épaississement de la paroi capillaire,=>>glomérule fibreux en « pains à cacheter »

-Fibrose interstitielle diffuse et en bande ,cellules mononuclées ,tubes atrophiés ou dilatés

Rejet chronique



Complications

2-Nécrose tubulaire aigue(NTA)

- IRA par NTA : Rein de cadavre (ischémie chaude ++)=>>HD
- Tubulonéphrite anurique ou non reprise de diurèse au déclampage des Vaisseaux du greffon suite à une ischémie par hypo perfusion
- Si diurèse conservée = >>natriurése ++
- Histologie : lésion tubulaire: Atrophie Tubulaire avec infiltration de cellules mononuclées
- Evolution: récupération en 2à 3semaines

Complications

3-Néphropathie d'allogreffe

Néphrotoxicité aux Inhibiteurs de la Calcineurine (IC)

ciclosporine et Tacrolimus

- -Toxicité Aigue 15% Néphrotoxicité à la ciclo. HTA et IRA réversible après réduction de la dose

- -Toxicité aigue aux IC : tubulaire aigue: destruction et vacuolisation des cellules   des Tubes proximaux lié à un vasospasme réversible,
-
- -Toxicité artériolaire: lésion des cellules endothéliale et musculaires => micro angiopathie thrombotique (MAT)
-
- -Toxicité chronique des IC

Conclusion

Le succès de la TR dépend de la bonne prise en charge du patient en dialyse, de la connaissance du dossier médical et de la préparation à la greffe en assurant:

- Une Compatibilité immunologique Donneur/Receveur
- Un bilan infectieux exhaustif
- Un arbre urologique prêt à recevoir le greffon.
- Un support psychologique du couple Donneur/Receveur
- Un Traitement IMSP adéquat débuté en pré-greffe et respecté par le receveur du greffon